

Chairman



松原 司 先生
松原メイフラワー病院
院長



佐川 昭 先生
佐川昭リウマチクリニック
院長



生野 英祐 先生
生野リウマチ整形外科クリニック
院長



松野 博明 先生
松野リウマチ整形外科
院長

実地診療における生物学的製剤の ベストユースを考える

生物学的製剤の普及により関節リウマチ治療は劇的に変化し、寛解達成・維持が可能な時代となった。しかし、実臨床の場では生物学的製剤を投与しても効果不十分な患者が存在している。今回、関節リウマチの専門医にお集まりいただき、「実地診療における生物学的製剤のベストユースを考える」と題した座談会を開催し、実地医家の関節リウマチ治療で生物学的製剤を選択する際の問題点とその対策、実地医家における関節リウマチ治療の実際などについて討論いただいた。

2013年2月24日(日) 帝国ホテル大阪

本冊子には承認外の情報が含まれますので、本冊子に掲載された薬剤をご使用の際は、最新の添付文書をご確認ください。

実地医家のRA治療で、 BIO製剤を選択する際に考慮するポイントとその対策

松原 司 先生(以下、松原)

近年、多くの生物学的製剤(BIO製剤)が登場し、私ども実地医家でも関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis: RA)患者にBIO製剤を使う機会が増えてきました。その結果、寛解達成と維持が可能な症例と遭遇することもあるなど、疾患コントロールの良好な患者が多くなりました。実地医家でBIO製剤を選択する時には、どのような点を考慮すべきだとお考えですか。

生野 英祐 先生(以下、生野)

私の施設では、就労者の割合が高く自己注射を希望する患者が多いので、主にBIO製剤の投与方法や薬剤の保管等に関する理解度を重要視しています。

松野 博明 先生(以下、松野)

私の施設では、患者がBIO製剤導入時に最も気にすることは副作用です。どのBIO製剤にも感染症が発現するリスクはありますが、重篤な感染症発現リスクが少ない薬剤を選択しています。各薬剤の特徴を十分理解した上で、特に結核発症のリスク管理に細心の注意を払っています¹⁾。実地医家にとっては特に重要なポイントだと思います。

佐川 昭 先生(以下、佐川)

私は、従来治療で効果不十分であり、疾患活動性の高い場合にBIO製剤を導入しています。また、経済的な問題でBIO製剤の導入を断念する場合があります。

松原 先生方よりBIO製剤選択時に考慮すべき点を、実地医家ならではの経験に基づく観点から述べていただきました。副作用、経済的問題等の患者背景をよく理解した上で検査を進め、BIO製剤を導入していくことが重要であると思います。

次に、BIO製剤によるRA治療を進めて行く上での問題点に

ついて考えてみたいと思います。BIO製剤による治療を継続していくと副作用発現や二次無効による投与中止を経験されることがあると思います。先生方、実際にこのような事例はございますか。

松野 私は抗体製剤を投与した複数の患者でImmunogenicity* (免疫原性)に関連した問題を経験したことがあります。投与早期はすべての患者で奏効していたのですが、突然効果不十分となる患者が現れました。これは抗体製剤に対する抗薬物抗体の産生に起因すると考えています。

*:抗原が抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質のこと。

生野 抗薬物抗体の産生は、有効性だけでなく安全性にも留意しないとイケないと思います。

佐川 私はBIO製剤の効果減弱例に対して、投与間隔の短縮や増量、他のBIO製剤への切り替えなどを行っています。

松原 先生方より、BIO製剤のImmunogenicityに関連したご発言をいただきましたが、まとめると表のようになります。そして、これらの問題点を解決するために、BIO製剤を選択する際には、Immunogenicityを考慮することが重要であると考えられます。

表 抗薬物抗体の中和作用

薬剤の効果を低下させます。

薬剤の治療継続率を低下させます。

治療効果を保つためには、
Dose escalationが必要になるケースがあります。

Alawadhi, A. et al.: Clin Rheumatol 31(9): 1281, 2012より作図

実地医家におけるRA治療の実際

松原 次に、実地医家で外来治療を受けている患者を対象とした意識調査の結果から、RA治療の実際について考えてみたいと思います。私の施設でDMARDs治療歴のあるRA患者165例にアンケート調査を実施した結果をご紹介します。対象患者の内訳は、DMARDs110例、BIO製剤55例でした。「新規治療を開始する前に期待することは何ですか?」の質問に対して患者が最も期待していることは、「確実な効果」と「関節破壊の進行抑制」でした(図1)。

また、「治療に失望した経験はありますか。また、その理由は何ですか?」の問いに対してBIO製剤使用患者の失望理由は、一次無効や二次無効が多く挙げられました(図2)。先生方、この結果についてはいかがですか。

松野 私の施設でもRA患者を対象とした意識調査を実施しました。その結果、副作用を抱えている患者と、今後の治療についての不安を抱えている患者が多く、全体の半数を上回ることがわかりました。治療については、今後薬剤が効果不十分

となるのではないかと、また、それに伴い関節破壊が進行してしまうのではないかと不安を抱えている患者がいることがわかりました。これらの調査結果を踏まえ、私は患者に不安を与えないために必要な情報を提供し、慎重にBIO製剤を選択したいと考えています。

佐川 最近のRA患者は疾患に対する病識が高く、治したいという強い希望を持っています。私を含めスタッフ全員が、患者の強い気持ちに応えられるようにしています。したがって、BIO製剤は効果に優れ治療継続率が高い点を考慮して

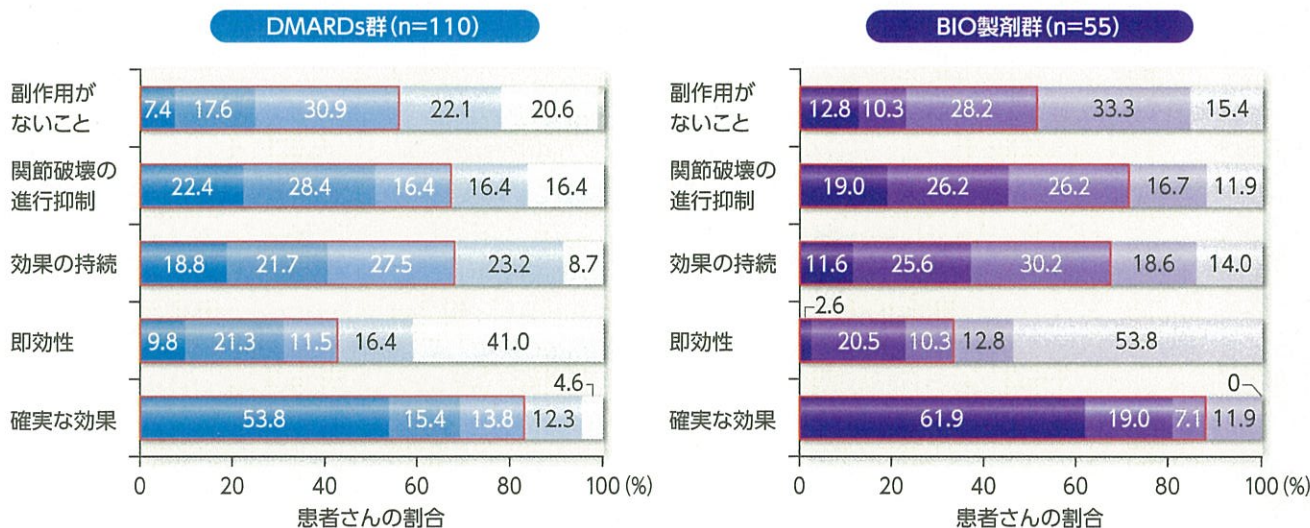
選択しています。

生野 BIO製剤はMTXとの併用で効果が高まります。2011年にMTXが16mg/週まで増量可能となり、それまで以上の治療効果を実感しています。

松原 先生方のご発言から、最近のRA患者は効果持続性や関節破壊抑制等に対する意識が高いことがわかりました。このことから、長期RA治療では効果減弱、治療継続率、副作用を考慮に入れたBIO製剤の選択を行うことが重要であると考えられました。

図1 松原メイフラワー病院における患者調査結果(1)

新規治療を開始する前に期待すること



期待度 1番目: 2番目: 3番目: 4番目: 5番目

注) 割合については四捨五入して表記したため、合計が100にならないことがある。

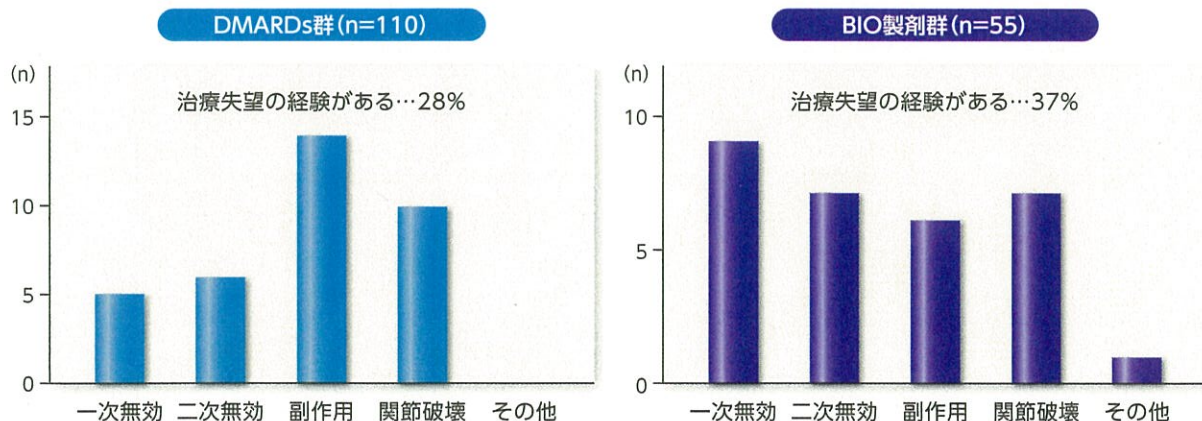
対象: 松原メイフラワー病院において過去にDMARDs治療歴のある外来RA患者165例(現在の治療薬: DMARDs110例、BIO製剤55例)。

方法: 質問票を用いて、治療に対する患者の期待・治療目標・治療薬変更歴とその理由などを匿名調査した。

Funahashi, K. et al.: Clin Rheumatol 31(11): 1559, 2012

図2 松原メイフラワー病院における患者調査結果(2)

治療に失望した経験を有する患者の割合および失望理由の内訳



対象: 松原メイフラワー病院において過去にDMARDs治療歴のある外来RA患者165例(現在の治療薬: DMARDs110例、BIO製剤55例)。

方法: 質問票を用いて、治療に対する患者の期待・治療目標・治療薬変更歴とその理由などを匿名調査した。

Funahashi, K. et al.: Clin Rheumatol 31(11): 1559, 2012

RAにおけるエタネルセプト治療の実際

松原 患者意識調査から、RA患者は関節破壊抑制が重要と考えていることがわかりました。そのためには構造的寛解を達成することが必要です。エタネルセプト(ETN)が優れた関節破壊抑制を示すことは既に知られていますが^{2,3)}、最近発表されたPRECEPT試験を紹介し(図3)。PRECEPT試験の対象は、BIO製剤の治療を必要とする日本人RA患者で、ETN50mg/週と25mg/週に35例ずつ無作為に割り付け52週間追跡しました。MTXは解析対象患者の81.4%に平均8.0mg/週投与されていました。結果は、DAS28スコアの推移は両群で同等でしたが、投与1年(52週)後の構造的寛解達成率は50mg/週群67.7%と、25mg/週群36.7%に比べて有意に高いことが示されました。

図4は最近発表されたPRESERVE試験の結果です。MTXを8週間以上投与しても効果不十分な中等度疾患活動

性のRA患者834例を対象として、ETN50mg/週+MTXが36週間投与されました。その結果、投与36週後のDAS28低疾患活動性達成率は82.0%、DAS28寛解達成率は63.6%でした。先生方、ETN50mg/週の使用についてはどのようにお考えですか。

佐川 私の施設では多くの患者がETN50mg/週で導入を開始しています。構造的寛解を意識しながら治療しているため、関節の画像検査等の必要な検査は必ず実施しています。

松野 私は発症初期で疾患活動性が高い患者にETN50mg/週を選択しています。日常臨床でもよく遭遇するリウマトイド因子陽性、抗CCP抗体高値、加えて抗シェーグレン抗体陽性の患者は、抗体製剤が効きにくいという報告⁴⁾もあることから、ETNが第一選択薬となる根拠になっています。

生野 私は20~40代の患者にETNを多く使用しています。

図3 PRECEPT試験

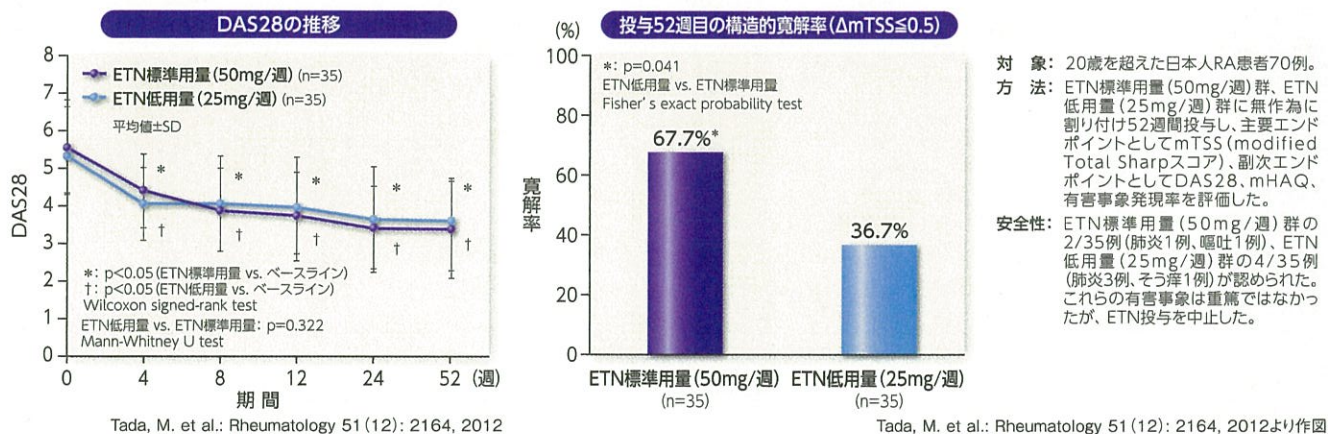


図4 50mg/週投与による36週時の寛解達成率(海外データ)

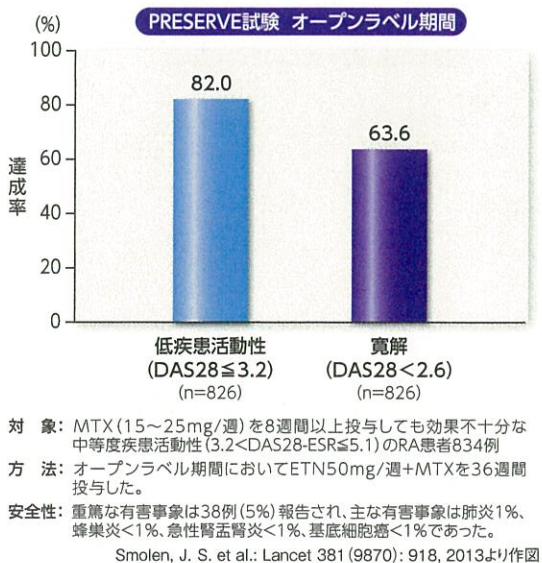
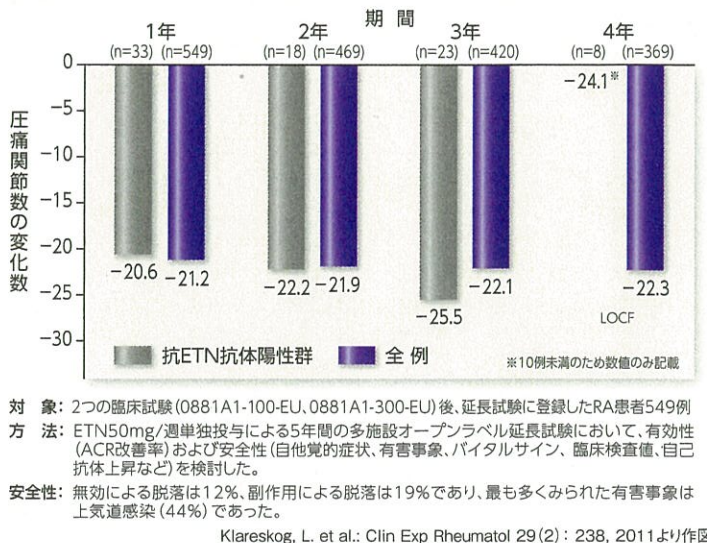


図5 抗ETN抗体陽性群と全例を比較した圧痛関節数の変化(海外データ)



50mg/週の投与が可能となって以来、利便性の点で患者評価は高く、コンプライアンスも向上しています。

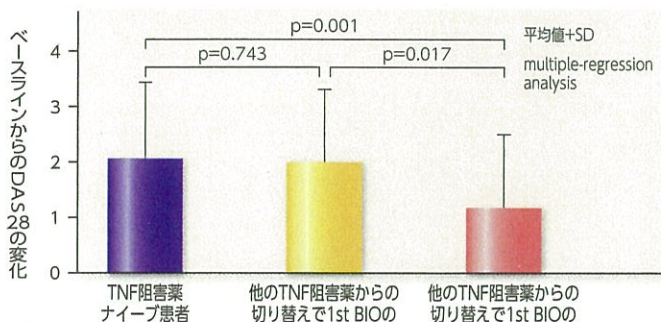
松原 私はETN50mg/週による導入が好ましいのは、発症早期で関節破壊の進行が速い患者と考えています。臨床的寛解や低疾患活動性を達成しても関節破壊が進行していることも多いため、ETN50mg/週で寛解導入し、関節破壊抑制を見据えた治療を実践することが重要と考えられます。

また、ETNには他にも興味深い臨床成績があります。図5は

549例のRA患者を対象にETN50mg/週の5年間の単独投与を行った試験です。優れたACR改善率が長期にわたり維持されていました。また、抗ETN抗体陽性群と全例に分けて、ベースラインからの圧痛関節の変化数を検討すると、その効果は同等であり抗ETN抗体によるETNの効果減弱は認められませんでした。このことから、ETNは効果減弱をもたらす抗薬物抗体の産生が少ないBIO製剤であることが示唆されました。BIO製剤に対する抗薬物抗体には中和活性、すなわちBIO製剤がTNF等と結合するのを阻害する活性を持つものと、そうでないものがあります。それらのうち中和作用を持つ抗体を中和抗体と呼びます。そして、中和抗体がBIO製剤の効果の低下、治療継続率の低下等に影響を及ぼすと考えられています。

図6は、MTXを含む2種類以上のDMARDsに効果不十分なRA患者292例を対象に、第一選択薬(1st BIO)および第二選択薬(2nd BIO)としてETN50mg/週または25mg×2/週を28週間投与し、ベースラインからのDAS28の変化を評価した試験です。ETNを1st BIOとして使用した場合と、抗体製剤に対する抗薬物抗体が陽性の患者に2nd BIOとしてETNを使用した場合の有効性は同等でした。この結果から、ETNは1st BIOで使用した場合は勿論のこと、抗体製剤に対する抗薬物抗体産生患者に使用しても優れた効果を発揮することが示されています。

図6 ETNを第一選択薬(1st BIO)または第二選択薬(2nd BIO)として使用した場合の効果(海外データ)



対象: 2004年12月~2008年10月に登録された、MTXを含む2種類以上のDMARDsに効果不十分なRA患者292例

方法: 1stおよび2nd BIOとして、ETN50mg/週または25mg×2/週を28週間投与し、ベースラインからのDAS28-ESRの変化を評価した。2nd BIOとしてETNを投与された89例については、1st BIO(インフリキシマブまたはアダリムマブ)に対する抗薬物抗体産生の有無をRIA(Radioimmunoassay)法により測定した。

安全性: 安全性に関する記述はなかった。

Jamnitski, A. et al.: Ann Rheum Dis 70(2): 284, 2011より改変

まとめ

松原 本日は実地医家のRA治療で、BIO製剤選択時のポイントやETNの最近の知見等について討論して参りました。そして、ETNは実地医家にとっても患者にとってもベネフィットの高いBIO製剤であると考えられました。ところで、海外ではETNのペン製剤が既に発売されているようです。

佐川 日本でもペン製剤は既にインスリン製剤等で導入されており、患者に優しいデバイスとして評価されています。RA患者の中には手が不自由な方もいるので、自己注射が困難な患者の中には、通院して投与を受けている方もいます。このような患者でも簡単に操作ができるデバイスが発売されれば、朗報ではないでしょうか。

松野 海外と同様のデバイスが日本でも発売されれば、自己注射の導入もより簡便となり、自己注射を希望する患者も増えて

くると思います。

生野 患者に対するトレーニング時間の短縮が可能となるため、医療従事者にとってもシリンジやバイアルよりも有益性が高いと思います。

松原 RAは長期にわたり治療が必要な疾患です。したがってBIO製剤導入の際には効果減弱、治療継続率の低下などに関与する中和抗体を意識して薬剤を選択することが重要となります。ETNは中和抗体産生能が低く、50mg/週で関節破壊の抑制が可能で、また、海外と同様、患者に優しいデバイスが日本でも承認申請中であるということから、ETNはわれわれ実地医家のRA治療において欠かせないベストユースなBIO製剤であるといえるでしょう。

先生方、ご多忙の折、どうもありがとうございました。

参考文献

1) Saliu, O. Y. et al.: J Infect Dis 194(4): 486, 2006

2) van der Heijde, D. et al.: Arthritis Rheum 56(12): 3928, 2007

3) Emery, P. et al.: Arthritis Rheum 62(3): 674, 2010

4) Potter, C. et al.: Ann Rheum Dis 68(1): 69, 2009

国内においてエタネルセプトは、他の抗リウマチ薬との併用において、有効性及び安全性は確立されていません。MTXの国内における承認用量は、1週間単位で16mgまでです。

エンブレル®皮下注 25mg シリンジ0.5mL・50mg シリンジ1.0mLの概要

販売名	和名 エンブレル®皮下注25mg シリンジ0.5mL 洋名 ENBREL®25mg Syringe 0.5mL for S.C. Injection	和名 エンブレル®皮下注50mg シリンジ1.0mL 洋名 ENBREL®50mg Syringe 1.0mL for S.C. Injection
一般名	和名 エタネルセプト(遺伝子組換え) [JAN] 洋名 Etanercept (genetical recombination) [JAN]	
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 ^(第1)	
日本標準商品分類番号	873999	
製造販売	ファイザー株式会社	
販売	武田薬品工業株式会社	
承認番号	22000AMX00942	22200AMX00281
承認年月	2008年3月	2010年2月
効能追加	2012年3月	2012年3月
薬価取載	2008年6月	2010年9月
販売開始	2008年6月	2010年10月
貯法	遮光保存、凍結を避け、2~8℃で保存	
使用期限	表示の使用期限内に使用すること。 (表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)	
注意	光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。 また、外箱開封後も光を遮り保存すること。	
包装	[シリンジ]25mg/0.5mL×4	[シリンジ]50mg/1.0mL×2
承認条件	1.大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。 2.自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。	

使用上の注意

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照]
 - 結核の既往感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治療所見のある患者)[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照]
 - 易感染性の状態にある患者[感染症を誘発するおそれがある。]
 - 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者[脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照]
 - 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者又はその既往を有する患者[症状が悪化するおそれがある。「副作用」の「重大な副作用」の項参照]
 - 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
 - 間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照]
- 重要な基本的注意
 - 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
 - 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロγγ応答測定(クオンティフェロン)等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
 - 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - ツベルクリン反応検査やインターフェロγγ応答測定(クオンティフェロン)などの検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
 - 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
 - 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染のおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。[「その他の注意」の項参照]
 - 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。[「副作用」の「その他の副作用」の項参照]
 - 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤投用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
 - 本剤に連立したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照] また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
 - 本剤の注射針のキャップは、ラテックスを含有しているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合、注射針のキャップへの接触あるいは本剤の投与により、過敏反応がおこることがあるので注意すること。
 - 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まること報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[「臨床成績」の項参照]
 - 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること(本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある。)[「その他の注意」の項参照]
 - 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できると確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 相互作用
 - 併用注意(併用に注意すること)

【警告】

- 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかでないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既往感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既往感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
 - 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
 - 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者[敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。[「その他の注意」の項参照]
- 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
- うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。[「その他の注意」の項参照]

組成・性状

販売名	エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mL	エンブレル皮下注50mgシリンジ1.0mL
成分・含量(1シリンジ中)	エタネルセプト(遺伝子組換え)25mg	エタネルセプト(遺伝子組換え)50mg
添加物(1シリンジ中)	リン酸一水素ナトリウム二水和物 0.6mg リン酸二水素ナトリウム 1.5mg L-アルギニン塩酸塩 2.7mg 塩化ナトリウム 3.0mg 精製白糖 5.1mg	リン酸一水素ナトリウム二水和物 1.2mg リン酸二水素ナトリウム 2.8mg L-アルギニン塩酸塩 5.2mg 塩化ナトリウム 5.7mg 精製白糖 9.8mg
色・性状	無色〜微黄色澄明の液	
pH	6.1~6.5	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

効能・効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

(効能・効果に関連する使用上の注意)

- 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
- 本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

用法・用量

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト(遺伝子組換え)として10~25mgを1日1回、週に2回、又は25~50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- 本剤は、1回の投与量が25mg又は50mgの患者にのみ投与すること。なお、1回に本剤の全量を使用すること。
- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 注射部位反応(紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等)が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
- 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3~4日間隔とすること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サラゾルフアピリジン	サラゾルフアピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

(国内臨床試験成績)

本剤の10mg及び25mg、週2回投与ならびに本剤の25mg及び50mg週1回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象660例中448例(67.9%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注1)282例(42.7%)、注射部位反応^(注2)156例(23.6%)、発疹^(注3)106例(16.1%)、そう痒症26例(3.9%)、頭痛25例(3.8%)、浮動性めまい21例(3.2%)、下痢21例(3.2%)等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT(GPT)上昇34例(5.2%)、AST(GOT)上昇25例(3.8%)等であった。(週2回投与2008年5月集計時、一変承認時)
(注1)鼻咽喉炎、上気道感染、咽頭炎、膀胱炎、気管支炎、帯状疱疹、肺炎、口腔ヘルペス、歯周炎等
(注2)注射部位の紅斑、そう痒症、腫脹等
(注3)発疹、皮膚炎、紅斑等

(国内使用成績調査結果(全例調査))

市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象13894例中3714例(26.7%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注1)1207例(8.7%)、注射部位反応609例(4.4%)、発疹^(注2)557例(4.0%)、鼻咽喉炎242例(1.7%)、肝機能異常228例(1.6%)、発熱222例(1.6%)等であった。(2008年4月集計時)
(注1)鼻咽喉炎、気管支炎、肺炎、帯状疱疹等
(注2)紅斑、発疹、皮膚炎等

(海外臨床試験成績)

本剤の10mg及び25mg、週2回投与を検討した海外(米国)の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、

安全性評価対象154例中、感染症88例(57.1%)、注射部位反応71例(46.1%)、その他118例(76.6%)の有害事象^(注7)が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応70例(45.5%)、頭痛8例(5.2%)、発疹5例(3.2%)、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各4例(2.6%)等であった。(承認時)
(注7)本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

本剤の25mg週2回投与及び50mg週1回投与を検討した海外(米国及びカナダ)の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象367例中166例(45.2%)に副作用が認められ、その主なものは、注射部位反応67例(18.3%)、頭痛21例(5.7%)、悪心20例(5.4%)、発疹17例(4.6%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 敗血症(0.2%)、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)(1.5%)、真菌感染症(0.2%)等の日和見感染症(2.6%)
このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核(0.1%未満)
本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2か月間は可能な限り1か月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤なアレルギー反応(0.5%)
血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 再生不良性貧血及び汎血球減少(致命的な転帰に至った例を含む)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状(発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等)があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。

5) 脱髄疾患(頻度不明^(注8))
脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎(0.7%)
間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に関診を行うこと、注意すること。

7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(0.1%未満)
抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

8) 肝機能障害(3.1%)
AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明^(注8))、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)、多形紅斑(0.1%未満)
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明^(注8))
抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 急性腎不全(0.1%)、ネフロロゼ症候群(0.1%未満)
急性腎不全、ネフロロゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) 心不全(0.1%未満)
心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注8)
呼吸器		感冒、上気道感染、気管支炎	咳嗽、咽頭痛、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、扁桃炎	喘息、喀痰、嘔声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺萎縮	
皮膚		発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)、そう痒症	蕁麻疹、白癬、脱毛、爪囲炎	膿疱性皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、肝臓、光線過敏症、乾癬(悪化を含む)、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑	乾癬様皮疹
消化器			胃腸炎、下痢、軟便、口内炎、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、便秘、歯肉炎、食欲不振、歯肉炎、齦炎、胃部不快感、消化性潰瘍	咽頭不快感、口唇炎(口角炎等)、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔	
投与部位		注射部位反応 ^(注9) (紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等)			
泌尿器		尿路感染(膀胱炎等)、腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿	蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石		
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、感覚減退(しびれ感等)、不眠	錯覚(ビビリ感等)、眩暈、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感		
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇			
循環器		高血圧、血圧上昇、動悸、潮紅	期外収縮、頻脈、血管炎(白血球破砕性血管炎、ヘンホー・シェーランライネ病等)		

血液		白血球増加、貧血(鉄欠乏性を含む)、ヘモグロビン減少	好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、リンパ球増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形異常、白血球分画異常、網状赤血球増加
眼		結膜炎、麦粒腫	ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、目のちらつき、眼乾燥、眼痛、強膜炎、目の異常感
筋・骨格系		化膿性関節炎、疼痛(四肢、腰、背部、臀部等)	関節痛、筋肉痛、ループス様症候群 ^(注10) 、滑膜炎、肩こり、初帯帯毒、関節脱臼、脊椎症
抵抗機構		帯状疱疹、蜂巣炎、インフルエンザ、膿瘍	創傷感染、化膿性リンパ節炎
生殖器			月経不順、乳腺炎
その他	発熱	倦怠感、浮腫(局所性を含む)、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性 ^(注10) 、難聴、気分不良、CRP増加、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少

(注8)自発報告あるいは海外からの報告
(注9)注射部位反応は、投与開始から1か月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

(注10)「その他の注意」参照のこと。
頻度は国内の臨床試験(関節リウマチ及び若年性特発性関節炎)及び国内使用成績調査結果(全例調査、関節リウマチ)の集計結果による。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、感染症等の副作用に留意し、十分な観察を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で本剤の乳汁移行が認められている。]

7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与
ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に60mg/m²までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32mg/m²の静脈内投与(その後は皮下投与16mg/m²(~25mg)を1週間に2回投与)であった。本剤の解毒薬は知られていない。

9. 適用上の注意
(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。
(2) 投与前 1) 投与約15~30分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。
2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

(3) 投与时 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短時間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

(4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

10. その他の注意
(1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間(長期試験の投与期間3週~112週の中央値)まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化(ANA)(≥1:40)、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。また、リウマチ因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、重篤性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。

(3) 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。

(4) 本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

(5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

(6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日死亡率は、プラセボ群で30%(10/33例)、本剤0.15mg/kg群で30%(9/30例)、0.45mg/kg群で48%(14/29例)、1.5mg/kg群で53%(26/49例)であった。

(7) 海外でうつ血性心不全患者(NYHA心機能分類Ⅱ~Ⅳ)を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された(追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7か月、5.7か月であった)。最初の試験では、本剤25mg週2回群(308例)及び本剤25mg週3回群(308例)のいずれも、プラセボ群(309例)と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、本剤25mg週2回群が89例(29%)、25mg週3回群が83例(27%)、プラセボ群が62例(20%)であった。また最終死亡例数は、本剤25mg週2回群が55例(18%)、25mg週3回群61例(20%)、プラセボ群が44例(14%)であった。2番目の試験では、1123例が本剤25mg週1回群、本剤25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間では差はみられなかった。

なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある。

(8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

(注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること [詳細は添付文書等をご参照ください。警告・禁忌を含む使用上の注意等の改訂に十分ご留意ください。]